

## METHOD OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING

**Patent number:** JP2003500132T

**Publication date:** 2003-01-07

**Inventor:**

**Applicant:**

**Classification:**

**- international:** *G01R33/28; G01R33/28*; (IPC1-7): A61B5/055;  
G01R33/28; G01R33/48

**- european:** G01R33/28H

**Application number:** JP20000620368T 20000522

**Priority number(s):** GB19990011937 19990521; GB200000007869  
20000331; WO2000GB01963 20000522

**Also published as:**



WO0072032 (A1)

EP1181570 (A1)

**Report a data error here**

Abstract not available for JP2003500132T

Abstract of corresponding document: **WO0072032**

A method of interventional or intraoperative MRI wherein an invasive device is inserted into the vasculature of a human or non human animal (e.g. mammalian, avian or reptilian) body or through vascularised tissue in said body and an MR image of at least a part of said body containing said device is generated, the improvement comprising administering a contrast agent into the vasculature of said body either by direct injection of the contrast agent through said device or by i.v. injection of the contrast agent directly into the patient whereby to facilitate visualisation of said device in said image.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-500132

(P2003-500132A)

(43) 公表日 平成15年1月7日 (2003.1.7)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)	
A 6 1 B 5/055		A 6 1 B 5/05	3 8 2	4 C 0 9 6
G 0 1 R 33/28			3 8 3	
33/48			3 9 0	
		G 0 1 N 24/08	5 1 0 Y	
		24/02	B	
		審査請求 未請求	予備審査請求 有	(全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2000-620368 (P2000-620368)  
(86) (22) 出願日 平成12年5月22日 (2000.5.22)  
(85) 翻訳文提出日 平成13年11月20日 (2001.11.20)  
(86) 国際出願番号 P C T / G B 0 0 / 0 1 9 6 3  
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 0 7 2 0 3 2  
(87) 国際公開日 平成12年11月30日 (2000.11.30)  
(31) 優先権主張番号 9 9 1 1 9 3 7 . 2  
(32) 優先日 平成11年5月21日 (1999.5.21)  
(33) 優先権主張国 イギリス (G B)  
(31) 優先権主張番号 0 0 0 7 8 6 9 . 1  
(32) 優先日 平成12年3月31日 (2000.3.31)  
(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 アマシャム・ヘルス・エーエス  
AMERSHAM HEALTH AS  
ノルウェー国、エヌ-0401 オスロー、ニ  
イダレン、ポストボクス 4220  
(72) 発明者 プライリー-セーボ、カレン  
ノルウェー国、エヌ-0401 オスロー、ニ  
イコムド・イメージング・エーエス内 (番  
地なし)  
(72) 発明者 ビョルネルド、アトレ  
ノルウェー国、エヌ-0401 オスロー、ニ  
イコムド・イメージング・エーエス内 (番  
地なし)  
(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁気共鳴撮像方法

(57) 【要約】

侵襲性器具を、ヒトまたは非ヒト動物 (例えば哺乳動物、鳥類、または爬虫類) の身体の脈管構造の中に、あるいは前記身体の脈管化組織を通して挿入し、前記器具を含んでいる前記身体の少なくとも一部のMR画像を発生させる介入的または体内手術的なMRI方法の改良であって、前記器具を通じた造影剤の直接注射によって、あるいはこの造影剤の患者への直接の静脈注射によって、前記身体の脈管構造の中に造影剤を投与し、これによって前記器具の前記画像における透視を容易にすることを備える方法。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 侵襲性器具を、ヒトまたは非ヒト動物（例えば哺乳動物、鳥類、または爬虫類）の身体の脈管構造の中に、または前記身体の脈管化組織を通して挿入し、前記器具を含んでいる前記身体の少なくとも一部のMR画像を発生させる介入的または体内手術的なMRI方法の改良であって、前記器具を通じた造影剤の直接注射によって、またはこの造影剤の患者への直接の静脈注射によって前記身体の脈管構造の中に造影剤を投与し、これによって前記器具の前記画像における透視を容易にすることを含む方法。

【請求項2】 前記造影剤が血液プール造影剤である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 血液と前記器具との間の $T_1$ 、 $T_2$ および $T_2^*$ から選ばれた少なくとも1つのパラメーターの差を、血液と前記器具との間の画像コントラストを発生させるために利用する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】 前記器具が反磁性物質または常磁性物質で満たされている、請求項1から3のうちのいずれかに記載の方法。

【請求項5】 前記造影剤は、血液の $T_1$ および／または $T_2^*$ 緩和特性を前記器具のそれに対して増強する、請求項1～4の何れか1項に記載の方法。

【請求項6】 血液の $T_1$ 緩和特性が前記器具のそれに対して増強されており、 $T_1$ 加重シーケンスが用いられ、また前記器具は血液が前記画像において前記器具に比して明るく見えるように反磁性物質で満たされている、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 血液の $T_2^*$ 緩和特性が前記器具のそれに対して増強されており、 $T_2^*$ 加重シーケンスが用いられ、また前記器具は前記器具が前記画像において血液に比して明るく見えるように常磁性物質で満たされている、請求項5に記載の方法。

【請求項8】 前記造影剤が磁性酸化鉄血液プール造影剤である、請求項1～7の何れか1項に記載の方法。

【請求項9】 前記造影剤が、分解されたデンプンおよび任意にオプソニン作用を阻害する物質を表面に有する超常磁性酸化鉄粒子を含んでなる、請求項1

～8の何れか1項に記載の方法。

【請求項10】 前記器具が、カテーテル、バルーン、光ファイバー、ガイドワイヤ、針、生検針、電極、電極リード、インプラント、ステントおよびステント移植片から選ばれる、請求項1から9の何れか1項に記載の方法。

【請求項11】 前記器具が、磁化感受性剤でマークされていない、請求項1から10のうちのいずれかに記載の方法。

【請求項12】 侵襲性器具を、ヒトまたは非ヒト動物の身体の脈管構造の中に、あるいは前記身体の脈管化組織を通して挿入して、前記器具を含んでいる前記身体の少なくとも一部のMR画像を発生させる、外科方法または治療方法に使用するための、非経腸的に投与しうるMR造影媒体の製造用血液プールMR造影剤の使用であって、前記方法は更に、前記造影媒体を前記身体の脈管構造の中に投与し、これによって前記器具の前記画像における透視を容易にすることを含む使用。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は、磁気共鳴撮像（MRI）における改良に関する。特に、例えば外科処置の際に、侵襲性器具の磁気共鳴画像を形成することに関する。

**【0002】**

外科的および治療的処置の際、身体内に挿入された侵襲性器具（例えばカテーテル、ガイドワイヤ、生検針等）が裸眼で直接見ることができない時に、医師はこれら装置の位置を確認し、またはこれら装置をガイドできることが望ましいことが多い。

**【0003】**

近年、外科処置の侵襲性が低減されることによって、MRIにガイドされた侵襲的処置は重要性を増している。このようなMRIにガイドされた処置は、次の2つのカテゴリーに分けられる。すなわち外科およびMRIとを統合する体内手術的処置、並びに治療をガイドし、監視し、制御するための介入的処置である。

**【0004】**

体内手術的処置には、一般に、開いた磁石MR画像機が必要であり且つ望ましいが、それは、MRIが解剖学的特徴を決定し、また組織の機能が手術中に変化するときこれを監視するために用いることができるからである。人体および機能をこのように監視することによって、患者についての臨床的成果を改良することができる。その理由は、手術侵襲の程度を減らすことによって、合併症を減らすことができるからである。

**【0005】**

介入的処置は、一般に、患者への限定されたアクセスしか必要でなく、従って通常の閉じた磁石MR画像機を用いることができる。MRIにおいて利用できる空間的および時間的な高い解像度によって、器具、例えばカテーテル、ガイドワイヤ、生検針等の精密な「略リアルタイム」でのガイドが可能になる。

**【0006】**

MRIにガイドされた介入的または体内手術な処置の成功は、一般に、MRI技術が患者の身体に挿入された装置および器具を十分に精密に透視できる能力に

かかっている。現在、能動的または受動的な透視技術は、このような装置および器具（ここでは一般に「侵襲性器具」と呼ばれる）を監視および透視するために用いられている。

#### 【0007】

能動的透視において、侵襲性器具には小さい信号受信アンテナ（例えばこの器具の先端に）備えられている。アンテナの近くにおける水プロトンからの磁気共鳴信号は、このアンテナによって検出され、MR画像機によって発生されたMR画像の中に組込まれる。この結果は、患者の中でのアンテナ（従ってこの器具）の動きを示す「ロードマップ」である。しかしながら能動的透視に関連した2つの問題がある。第一に、大きい磁場勾配または急速勾配スイッチングがMRI処置に用いられると、アンテナの中に発生した熱が大きくなることがある。第二に、この器具からの信号は本来のMR画像の上に重ねられるので、あらゆる組織の動きが、結果として、この器具の位置確認に関する空間的情報の精密さにおける損失を生じることがある。

#### 【0008】

「受動的透視」の用語は、器具の透視が、この器具が作られている材料と、周囲の生物学的組織または体液との間の磁化率の差に依存する場合を記述するために用いられる。この磁化率の差を増大させるために、この器具を磁性（すなわち常磁性、フェリ磁性、フェロ磁性、または超常磁性）物質、例えば酸化ジスプロシウム（ $Dy_2O_3$ ）でマークすることが普通であった。MR画像において、結果としてぼやけたアーティファクト（artefact）を生じる広範囲なマーキングを避けるために、 $Dy_2O_3$ 、または10%w/w  $Dy_2O_3$ を含む物質の小さい帯または環を組込むことが普通であった。試験管内研究では、このような $Dy_2O_3$ マーク器具は、この器具がMR画像機の第一の磁場と平行である限り、有意な画像アーティファクト（例えばぼやけまたはねじれ）を引起すことなく、「略リアルタイム」での画像化処置において精密に透視されうることが証明された。しかしながら、この器具が第一の磁場場に垂直である場合、ぼやけた且つねじれたアーティファクトが生じ、その結果、器具サイズの過大評価および空間的解像度の低下を生じる。

## 【0009】

生検針は、現在は受動的透視を用いて監視されている。しかしながら、現在用いられているこれらの針は、これらの針の観察されたサイズおよび位置をねじれさせる重大な画像アーティファクトを生じる。これを補うために、2つの技術が開発された。第一に、標的組織に針を導くために、レーザーガイダンスシステムを用いることができる。しかしながら、この技術を用いた場合にも、この組織の中の針の深さを決定することは依然として難しい。従って、針先に小さい内部の穴を有する針が生産された。これはガドリニウムキレート溶液（例えばGd DTPA、Gd DTPA-ビスメチルアミド、またはGd HP-D03Aの溶液）で満たされており、これによってMR画像における針先の透視が可能になる。しかしながら、用いられているガドリニウムキレートは、細胞外空間に迅速に分配され、従ってガドリニウムキレート溶液の単一または多注射を用いた場合でさえ、針先の受動的透視における一時的補助しか得られない。

## 【0010】

本発明は、侵襲性器具の受動的透視を容易にすることを目的としており、その代わりに、血液プールMR剤を脈管構造の中に導入することに依存している。すなわち、このMR造影剤は細胞外空間に分配されず、その代わりに、透視処置の間中、実質的に脈管内空間に留まる。造影剤の作用は、侵襲性器具の緩和特性に対して、血液の緩和特性を増強すること（すなわち血液についての $T_1$ および/または $T_2^*$ を減らすこと）である。従って、本発明を用いた場合、体内手術的および介入的MRIに従来用いられている侵襲性器具を用いることができる。

## 【0011】

従って、1つの側面から見た場合、本発明は、侵襲性器具を、ヒトまたは非ヒト動物（例えば哺乳動物、鳥類、または爬虫類）の身体の脈管構造の中に、または前記身体の脈管化組織を通して挿入し、前記器具を含んでいる前記身体の少なくとも一部のMR画像を発生させる介入的または体内手術的MRI方法の改良であって、前記器具を通じた造影剤の直接注射によって、またはこの造影剤の患者への直接の静脈内注射によって前記身体の脈管構造の中に投与し、これによって、前記器具の前記画像における透視を容易にすることを含む方法を提供する。

## 【0012】

もう1つの側面から見た場合、本発明は、侵襲性器具を、ヒトまたは非ヒト動物（例えば哺乳動物、鳥類、または爬虫類）の身体の脈管構造の中に、または前記身体の脈管化組織を通して挿入し、前記器具を含んでいる前記身体の少なくとも一部のMR画像を発生させる、外科的方法または治療方法に用いられる非経腸的に投与可能なMR造影媒体を製造するための、血液プールMR造影剤の使用であって、前記方法は更に、前記造影媒体を前記身体の脈管構造の中へ投与し、これによって前記器具の前記画像における透視を容易にすることを含む使用を提供する。

## 【0013】

血液プールMR造影剤とは、水プロトンの $T_1$ および/または $T_2^*$ を減少させることができ、かつ脈管空間の中に投与されたときには、介入的または体内手術的処置の間に間質の中に有意に漏出しない、磁性（例えば常磁性、フェロ磁性、フェリ磁性、または超常磁性）物質を意味する。すなわち、これは本質的には、排出または代謝されるまで脈管空間に閉じ込められる。このような血液プール剤の例には、ポリマーキレート（例えばメタレート化キレート基を有するカスケードポリマーまたはデンドリマー）および微粒子、特に酸化鉄、およびリポソームが含まれる。一般に、この作用物質は少なくとも5分、好ましくは少なくとも30分の血中半減期を有する方がよい。対照的に、第一の非経腸的MR造影剤であるGd DTPA（シェリング社（Shering）製の登録商標マグネビスト（Magnevist）、Gd DTPA—ビスメチルアミド（ニコメッド・アマーシャム社（Nycomed Amersham）製の登録商標オムニスキャン（Omniscan）、およびGd HP—DO3A登録商標プロハンス（ProHance）はすべて細胞外液体MR剤であり、これらは水溶性モノキレートであり、これらは脈管構造内への投与後、間隙の中に迅速に遊出する。

## 【0014】

この発明の方法における特別な用途の血液プール剤には、血液タンパク質、例えばアルブミンのような血液タンパク質に結合する低分子量キレート、例えばタンパク質結合基、例えば親油性側鎖、例えば芳香族部分、例えば1つまたはそれ



以上のフェニル環系で誘導されたDTPAまたはDOTAが含まれる。このような例の1つは、エピックス社（EPIC）のMS-325/アンギオマーク（Angiomark）である。

#### 【0015】

本発明の方法に用いるのに適したポリマーベースの造影剤は、炭水化物またはタンパク質ベース、例えばゲルベット社（Guerbet）のCMD-DTPA-Gd（カルボキシメチルデキストラン-GdDTPA共役体）、GdDTPAポリリシン共役体、またはカスケードまたはデンドリマーポリマー、例えばシェリング社のガドマー（Gadomer）17、またはUS-A-5,874,061号（シェリング社）（参照してここに組込まれる）に記載されている同様なカスケードポリマーであってもよい。

#### 【0016】

本発明の方法に用いるのに適した酸化鉄（またはドーピングされた酸化鉄）ベースの造影剤は、この分野においてSPIO（超常磁性酸化鉄）またはUSPIO（極小超常磁性酸化鉄）という名称で知られている。これらの例には、炭水化物で安定化された酸化鉄粒子、例えばデキストランで安定化された粒子、例えばアドヴァンスト・マグネティックス社（Advanced Magnetix）のコンビデックス（Combindex）、およびNC100150（ニコメッド・アマーシャム社のクラリスキャン（Clariscan））が含まれる。

#### 【0017】

より詳しくは、磁性酸化鉄造影剤は、好ましくは磁性酸化鉄粒子を含む水分散性物質である。これらの粒子は、その表面に（例えばコーティングとして）、場合によっては変性された炭水化物もしくは多糖類またはその誘導体、例えば場合によっては変性された多糖類もしくはその誘導体を含むグルコース単位、好ましくは、場合によっては変性されたデキストランまたはデンプンまたはこれらの誘導体、例えば切断された（例えば酸化的に切断された）デンプンまたはカルボキシ化デキストランを有する。また、このような酸化鉄錯体は、好ましくは、もう1つの物質（例えばコーティング物質）、特にオプソニン作用を阻害する物質、例えば親水性ポリマー、好ましくは官能基化ポリ酸化アルキレン、より好まし

くは官能基化ポリエチレングリコール（PEG）、特にメトキシPEGホスフェート（MPP）をも含んでいる。

【0018】

酸化鉄錯体は、好ましくは、コア（すなわち酸化鉄粒子）の直径（モード直径）が1～15nm、より好ましくは2～10nm、特に3～7nm、総直径（モード粒子サイズ）が1～100nm、より好ましくは5～50nm、特に好ましくは10～25nm、0.47Tおよび40℃における $r_2/r_1$ 比が3未満、より好ましくは2.3未満、さらにより好ましくは2.0未満、特に好ましくは1.8未満である。1Tにおける飽和磁化（Msat）は、好ましくは、10～100emu/gFe、より好ましくは30～90emu/gFeである。

【0019】

本発明の方法に用いられるその他の微粒子ベース系には、リポソームまたはエマルジョンベース剤が含まれる。

【0020】

さらに、アドヴァンスト・マグネティックス社の化合物7228は、第WO91/12025号、第WO90/01899号、第WO88/00060号、第WO91/12526号、および第95/05669号（すべてアドヴァンスト・マグネティックス社のもの）に記載されている物質、および第WO92/11037号および第WO90/01295号に記載されている物質のように、本発明に用いることができる。これらの公報のすべては、参照してここに組込まれる。

【0021】

MRIにガイドされた処置の間に、脈管空間に留まる血液プールMR造影剤を用いることによって、この処置の間、侵襲性器具の広範囲な監視が可能になる。本発明の方法の「誘導された受動的透視」技術は、静的器具（例えばステント）の透視を可能にするのみならず、器具の配置を導くためにも用いることができる。例えば、これは切除療法において、血管をマークするためおよび／または切除器具の配置を助けるために用いることができる。

【0022】

現在、3つの型の切除処置が臨床的に用いられている。すなわち、間隙レーザー誘導温熱療法（LITT）；集中超音波法；およびrf切除法である。

#### 【0023】

LITTは、固い器官における局所的腫瘍の破壊に用いられている。レーザー光は、光ファイバーを通して腫瘍に送られ、腫瘍の破壊は、レーザー光による直接加熱によって生じる。この光ファイバーは、MRI誘導カテーテルを用いて、MRI誘導処置に導入される。本発明による誘導された受動的透視によって、カテーテルの精密な透視が可能になり、光ファイバーチップの正確な配置が確保される。

#### 【0024】

MRIにガイドされた集中超音波切除療法の際、超音波変換器が水圧的に患者の上で動かされ、MR画像から標的にロックされているレーザー光ファイバーによって、超音波焦点の深さおよび位置が決定される。本発明による誘導された受動的透視は、焦点配置の精度を増すことによって補助される。その理由は、この処置の間ずっと、この技術によって、腫瘍を取囲むすべての主要な血管、並びに腫瘍それ自体の監視が可能になるからである。

#### 【0025】

rf切除療法においては、高周波電極が、既に塩水が注射されている組織に配置される。ついで電極の周りの組織は、電極に1500～1600mAを加えることによって加熱される。この技術は比較的非特異的であるが、その理由は、処理部位の形態が様々であり、局所的な塩水濃度に依存するからである。本発明による誘導された受動的透視は、電極のより精密な配置および塩水濃度のより精密な評価を可能にすることによって、特異性が増す。さらには、腫瘍および周囲の血管の両者を、この処置の間ずっと監視することができる。

#### 【0026】

すべての体内手術および介入的処置の間、出血による合併症は、これらの処置に関連したリスクを高める。しかしながら本発明による誘導された受動的透視は、この処置の間の出血の精密な監視および評価を可能にする。血液プールMR造影剤がこの処置の間血液中に留まるので、血管透過性において変化を引起す血管

へのあらゆる損傷を観察することができる。

【0027】

本発明に従って監視することができる侵襲性器具には、カテーテル、バルーン、光ファイバー、ガイドワイヤ、針（例えば生検針）、電極、電極リード、インプラント、ステント、およびステント移植片が含まれるが、これらに限定されるわけではない。一般に、これらの器具は反磁性であり、長い $T_1$ 値を示す。所望であれば、これらの器具は、磁気感受剤、例えば酸化ジスプロシウムを含む帯またはストリップでマークされてもよいが、このようなマーキングは必要ではなく、望ましくは避けられる。しかしながら、すべてのMRIにガイドされた処置におけると同様に、用いられる器具は、好ましくは実質的にフェロ磁性でもフェリ磁性でもないが、これは、このことによって画像欠陥を生じるからであり、また勾配スイッチングがこれらの器具の望まれない動きを引起すことがあるからである。

【0028】

本発明の方法に用いられているMR画像化処置は、例えば、あらゆる通常のMRI処置、例えば $T_1$ または $T_2^*$ 加重スピンエコーまたは勾配エコーシーケンスであってもよい。しかしながら、迅速画像化処置、例えば勾配エコーおよびエコー平面画像化処置が好ましい。本発明の方法の特に好ましい実施形態において、画像化処置は、酸化鉄血液プールMR造影剤の投与、および小さいフリップ角度（例えば $10 \sim 45^\circ$ ）と短いエコー時間（例えば $0.5 \sim 5\text{ms}$ ）を用いた、およびより大きいフリップ角度（例えば $55 \sim 75^\circ$ ）とより長いエコー時間（例えば $6 \sim 20\text{ms}$ ）を用いた勾配エコー画像化を含んでいる。比較的大きいフリップ角度／比較的長いエコー時間の画像において、血液を含む造影剤から来る信号は小さくなり、両方の画像を用いた場合（特にこの器具が、マーカーとしてガドリニウムキレート溶液を含んでいる場合）に、侵襲性器具の透視を容易にすることができる。

【0029】

もう1つの側面から見た場合、本発明は、介入的または体内手術のMRI方法であって、侵襲性器具を、ヒトまたは非ヒト動物の身体の脈管構造の中に、ある

いは前記身体の脈管化組織を通して挿入し、前記器具を含んでいる前記身体の少なくとも一部のMR画像を発生させる方法の改良であって、血液と、常磁性または反磁性物質を含む前記器具との間における $T_1$ および／または $T_2$ および／または $T_2^*$ における差を利用して、血液と前記器具との間で画像コントラストを発生させるように、前記方法の間は脈管構造に留まる造影剤を前記身体に投与することを含む方法を提供する。

#### 【0030】

含んでいるとは、この器具が挿入される時に、該器具が常磁性または反磁性物質を含んでいてもよいこと、または、この器具の挿入後に該器具の中に該物質を配置してもよいことを意味する。

#### 【0031】

従って、この方法は、血液プール造影剤（例えばUSPIO）を脈管構造の中に投与すること、および侵襲性器具を（その挿入の前または後に）常磁性剤（例えばガドリニウムキレート）で満たし、ついで非常に迅速な、はなはだしく $T_1$ 加重されたシーケンスを用いて、脈管構造の画像を発生させることを含んでいてもよい。このようにして、この器具とのスライス位置マッチングは不要である。血液と器具との区別の選択性は、非 $T_1$ 加重と称する、通常はシーケンスを生じないようなエコー時間における小さい増加によって得られる。

#### 【0032】

もう1つの側面から見た場合、本発明はまた、侵襲性器具を、ヒトまたは非ヒト動物（例えば哺乳動物、鳥類、または爬虫類）の身体の脈管構造の中に、または前記身体の脈管化組織を通して挿入し、前記器具を含んでいる前記身体の少なくとも一部のMR画像を発生させる介入的または体内手術的なMRI方法の改良であって、血液の $T_1$ および／または $T_2^*$ が前記器具のものに対して増強されるように、前記方法の間は脈管構造に留まる造影剤を前記身体の中に投与することを含んでおり、前記器具に対して血液の $T_1$ を増強する時には、血液が前記器具に対して明るく見えるように $T_1$ 加重シーケンスが用いられるべきで、且つ前記器具は反磁性物質（例えば塩水または薬剤）で満たされるべきであり、またこの器具に対して血液の $T_2^*$ を増強する時には、 $T_2$ または $T_2^*$ 加重シーケン

スが用いられるべきで、且つこの器具は常磁性物質（例えばGd錯体またはMn錯体）で被覆されるかまたはこれで満たされるべきであり方法をも提供する。

【0033】

当初からまたはその後を含むとは、この器具が挿入された時に該器具が常磁性キレート（好ましくは水溶性GdまたはMnモノキレート）を含んでいてもよいこと、またはこの器具の挿入後にキレートが該器具に満たされてもよいことを意味する。

【0034】

この発明の両方の方法において、血液プールMR造影剤として、例えば第WO 97/25073号に記載されているように、場合によってはオブソニン作用阻害剤、例えばPEGで被覆されている超常磁性酸化鉄を用いることが望ましい。このような粒子によって、 $T_1$ 作用が、はなはだしく $T_1$ 加重された画像化シーケンスにおいて優勢にされて、血液の信号強度を侵襲性器具によりも増加させ（すなわち「明るい血液」技術）、また、 $T_2^*$ 加重画像化シーケンスが用いられる時には、これにより $T_2^*$ 作用が優勢にされて、血液の信号強度を侵襲性器具によりも減少させる（すなわち「黒い血液」技術）。このような黒い血液の技術は、常磁性器具または常磁性マーカーを有する器具が使用される場合に用いられる。明るい血液の技術は、反磁性物質（例えば塩水または薬剤）を含む反磁性器具と共に用いられる。

【0035】

本発明に従って用いられる造影剤の投与量は、種、作用物質の縦緩和性、画像化磁場強度における作用物質の磁気モーメント、およびこの画像を得るために用いられるシーケンスパラメーターに依存するであろう。望ましくは、血液プールMR造影剤は定常状態で300ms未満、より好ましくは200ms未満、さらに好ましくは100ms未満の血中 $T_1$ 値を得るのに十分な投与量で投与される。

【0036】

血液プール造影剤が脈管構造の中に投与されるMR処置では、これは通常、画像化の問題の領域の外側、例えば末梢静脈においてなされるであろうし、カテー

テルの画像は、造影剤投与の時か、または造影剤循環（または再循環）がカテーテルを通り過ぎる時に発生するとは期待されないであろう。従って、本発明の方法において、侵襲性器具は、血液プール造影剤の投与に用いられるカテーテルであってもよい。しかしながら、より一般的に且つ好ましくは、侵襲性器具は、血液プール造影剤が投与される器具以外のものであろう。

#### 【0037】

血液プール造影剤は、好ましくは、注射または点滴によって脈管構造の中に投与され、例えば2秒から5分間にわたって注入される。

#### 【0038】

造影剤は、望ましくは滅菌水性媒質中に処方される。これは、場合によってはさらなる賦形剤、例えばpH調節剤、浸透圧モル濃度調節剤、キレート剤等を含んでいる。

#### 【0039】

次に、以下の非限定的な実施例および添付図面を参照して、本発明の方法を更に説明する。

#### 【0040】

これらの実施例においては、第WO97/25073号の実施例12の記載に従って調製された水性懸濁液の超常磁性酸化鉄MR造影剤が用いられた。

#### 【0041】

この懸濁液の特性は次のとおりである：

$[Fe] = 30.2 \text{ mg Fe/ml}$ 、密度 $= 1.0589 \text{ g/ml}$ 、 $r_1 = 19.3 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ 、 $r_2 = 31.2 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ 、 $r_2/r_1 = 1.61$ 、飽和磁化 (Msat)  $= 84 \text{ emu/g Fe}$ 。

#### 【0042】

##### 実施例1

##### 模型研究

血液の $T_1$ および $T_2^*$ を減少させることによって、誘導された受動的カテーテル追跡を実施することの実行可能性を評価するために、単純なエクスピボでの模型研究を実施した。通常の介入的カテーテル（内径1.17mm、外径1.6

9 mmのペバックスープル (Pebax Souple) 5 F) の切片を、直径21 mm、長さ60 mmのガラス瓶中の、直径10 mmで長さ85 mmの2本のプラスチック管の中に入れて、2つの模型を調製した。これらのプラスチック管を、瓶内のガドリニウムポリマー（例えばガドリニウムポリキレート、例えばポリリシンポリDTPA、Gd）を含む2%寒天ゲル中に固定して、40°Cにおけるゲルの $T_1$ が535 msになるようにした。これらのプラスチック管を、ナトリウムヘパリンを含む新鮮なヒトの血液 ( $Hct = 47\%$ ) で満たした。酸化鉄造影媒体を、添加されたFeの濃度が1.0 mM Feになるように血液に加えた（これは4 mg Fe/kg体重の用量に等しい）。ついで、カテーテルのうちの1本を塩水で満たして密封し、もう一本のカテーテルを10 mMのオムニスキャン (Omniscan; 登録商標) (10 mM Gd DTPA—ビスメチルアミド) で満たし、密封した。この構成は、添付図面の図1に示されている通りであった。すべての画像化は、 $T_1$  および  $T_2$ —加重3D勾配エコーシーケンス (FFE) を用いて1.5 T (フィリップスジロスキャンACS—NT) で実施した。表1は、すべての実験について一定に保たれたシーケンスパラメーターを示している。

【0043】

【表1】

表1: 静的インビガ模型の画像化のための  
パルスシーケンスパラメーター

パラメーター	値
TR	15.4 ms
スライス厚さ	0.7 mm
視野	140 × 140
Nmat	256 × 256
NEX	2
フリップ角度	30°

次の2つの画像化シリーズを、これらの模型に対して実施した。

【0044】

シリーズ1: 加えられた磁場に対して垂直に配置された模型。2 ms (明るい血液について) および12 ms (黒い血液について) のエコー時間 (TE) にお



いて画像を得た。

【0045】

これらの模型を磁石から取出し、画像化シリーズ2の開始前に血液サンプルの均一性を確保するため、数回逆さまにした。

【0046】

シリーズ2：加えられた磁場に対して平行に配置された模型。明るい血液が得られるように、2msのTEを用いて画像を得た。

【0047】

添付図面の図2、3、および4は、この器具に比して、血液の $T_1$ （短いエコー時間を用いて得られた明るい血液）あるいは $T_2^*$ （長いエコー時間を用いて得られた黒い血液）が低下された時に得られた結果を示している。図2および4では、これらの模型を、加えられた磁場に対して垂直に配置した。図3は、加えられた磁場に対して平行に配置された模型を示している。図2および3では、血液の $T_1$ がカテーテルのものに比して低下するように、短いエコー時間が用いられた。図2は、加えられた磁場に対して垂直に配置された模型を示している。カテーテルを、塩水（上部）および10mM Gd DTPA—BMA（底部）で満たした。図3では、これらの模型を、加えられた磁場に対して平行に配置した。塩水を含むカテーテルは左側に示され、Gd DTPA—BMAを含むカテーテルは右側に示されている。これらの図面に示されている直径は、MRIによって評価された総カテーテル直径を表わしている。すべての模型についての実際のカテーテル直径は、1.69mmであった。

【0048】

塩水で満たされているカテーテルは、通常の介入的カテーテルを表わしている。10mM登録商標オムニスキャン（Omniscan）を満たしたカテーテルは、常磁性トレーサーを含むMRIカテーテルを表わしている。これらの結果は、カテーテルが10mMオムニスキャン（Omniscan；登録商標）で満たされている時に、カテーテルのサイズ（総直径）が過小評価されたことを明らかに示している。しかしながら、カテーテルが塩水で満たされている時（これは通常の介入的処置を表わしている）には、サイズのほぼ正確な評価が得られた。常磁性トレーサーを

用いた時に観察されたサイズの過小評価は、カテーテルの壁が非常にわずかなプロトンしか有しておらず、その結果、MR可視性でないという事実による可能性が最も高い。このことは、カテーテルの外壁から来る信号が、カテーテルの内部の信号（10mM Gdを含んでいる）および血液の信号（酸化鉄造影媒体を含んでいる）に比して暗いことを意味する。その結果、このサイズはカテーテルの内径のみを反映している。しかしながら、塩水を用いる時には均一な暗い信号が観察され、これはカテーテルのサイズを精密に反映している。このことは、カテーテルおよびこのカテーテルを満たしている塩水何れもが、酸化鉄造影媒体を含んでいる血液（短いエコー時間を用いて得られた明るい血液）に比して低強度であるように見えるという事実による。

#### 【0049】

加えられた磁場に対する如何なる配向でも、何れの模型についてもアーティファクトは見られなかった。

#### 【0050】

図4は、使用するエコー時間を増すことによって、血液の $T_2^*$ を器具よりも低下させた時に得られた結果を示している。ここで、この血液は黒く見えるが、その理由は、 $T_2^*$ の減少が観察された信号を支配するからである。「黒い血液」の場合は、10mM Gdで満たされたカテーテル（常磁性トレーサーカテーテルを表わす）のみが目で見える。示されている直径は、MRIによって評価された直径を表わす。実際の直径は1.69mmであった。模型は、主要磁場に対して垂直に配置された。MRによって得られたカテーテルのサイズは、依然として内径のみを反映している。

#### 【0051】

##### 実施例2

実施例2は、黒い血液の技術（常磁性トレーサーで満たされたカテーテル、酸化鉄造影媒体を含む血液、およびカテーテルに比して血液の $T_2^*$ を増強するために用いられた長いエコー時間）を用いる時に、受動的誘導透視に必要とされる最適な画像化シーケンスパラメーターを決定するために実施された研究を要約している。

## 【0052】

図5A ( $TR/TE=5.0/1.5ms$ ) および5B ( $TR/TE=18.0/9.0ms$ ) は、濃度およびフリップ角度の関数としての希釈Gd溶液の実験信号—強度プロファイルを示している。比較的明るいゾーンは、比較的高い信号強度に対応している。比較的長いエコー時間の場合の比較的低濃度の方への信号最大値のシフトに注目されたい。

## 【0053】

オムニスキャン (Omniscan; 登録商標) /  $H_2O$  (0.01M) で満たされたガイドワイヤ内腔を有するカテーテル (0.8mm内径) を、酸化鉄造影媒体 (0.5mg Fe/ml) で満たされたフレキシブル管 (内径5mm) の中に挿入した。スポイルされた2Dおよび3D GRE画像 (スライス選択を用いない2D画像化) を、図6A (3D  $TR/TE/FA=5.2/1.2/40^\circ$ ) および図6B (2D  $TR/TE/FA=18/9/70^\circ$ ) に示されているように、2つの異なるエコー時間 ( $NEX=1$ 、 $256 \times 192 \times 20$ 、 $FOV=28 \times 14cm$ ) で収集した。

## 【0054】

## 実施例3

この実施例では、全身麻酔下の2匹のブタの右大腿動脈にアクセスすることによって、黒い血液の技術を生体内で用いた。脈管系を表示するために、酸化鉄造影媒体を、5mg Fe/kg体重の用量で静脈内投与した。大腿部アプローチによって、5F PTAカテーテルを腹部大動脈の中に導入した。40×12mmのバルーンを、GdDTPA—ビスメチルーアミドの7.7mM Gd溶液で満たし、スポイルされたGREシーケンスで画像化した。ガイドワイヤ内腔がGd溶液で満たされている6Fカテーテルを用いて、実験を繰返した。図7A (3D  $TR/TE/FA=5.2/1.2/40^\circ$ ) および図7B (2D  $TR/TE/FA=18/9/70^\circ$ ) は、その結果生じたブタの腹部のスポイルされたGRE生体内画像を示している。短エコー画像における脈管系およびカテーテルバルーンの両方の明るい信号強度に注目されたい。TE=9msでは、先の実験で生じた腹腔内でのバルーン (矢印) および血液のみが依然として見えている

。

【図面の簡単な説明】

【図1】

MRIによるカテーテル追跡の実行可能性を研究するために、2つのファントムの使用の構成を示している。

【図2】

塩水（上部）または10mMオムニスキャン（底部）で満たされたカテーテルを有し、かつ加えられた磁場に対して垂直に配置された模型の明るい血液の画像を示している。

【図3】

塩水（左側）または10mMオムニスキャン（右側）で満たされたカテーテルを有し、かつ加えられた場に対して平行に配置された模型の明るい血液の画像を示している。

【図4】

10mMオムニスキャンで満たされたカテーテルを有し、かつ加えられた場に対して垂直に配置された模型の暗い血液の画像を示している。

【図5】

$TR/TE=5.0/1.5ms$ （図5a）および $TR/TE=18.0/9.0ms$ （図5b）において、様々なフリップ角度および濃度を用いて実施されたMRI信号最適化研究の概要を示している。

【図6】

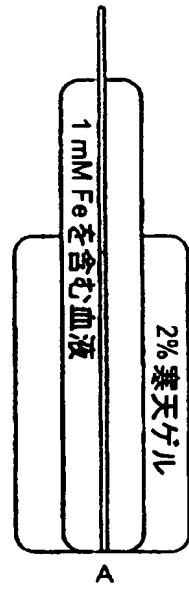
パラメーター $TR/TE/FA=5.2/1.2/40^\circ$ （図6a）および $TR/TE/FA=18/9.0/70^\circ$ （図6b）を用いて集められた模型のスポイルされたGRE画像を示している。

【図7】

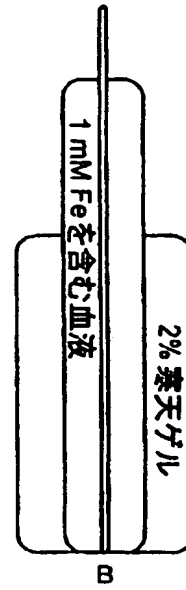
パラメーター $TR/TE/FA=5.2/1.2/40^\circ$ （図7a）および $TR/TE/FA=18/9.0/70^\circ$ （図7b）を用いて集められたブタの腹部のスポイルされたGRE生体内画像を示している。

【図1】

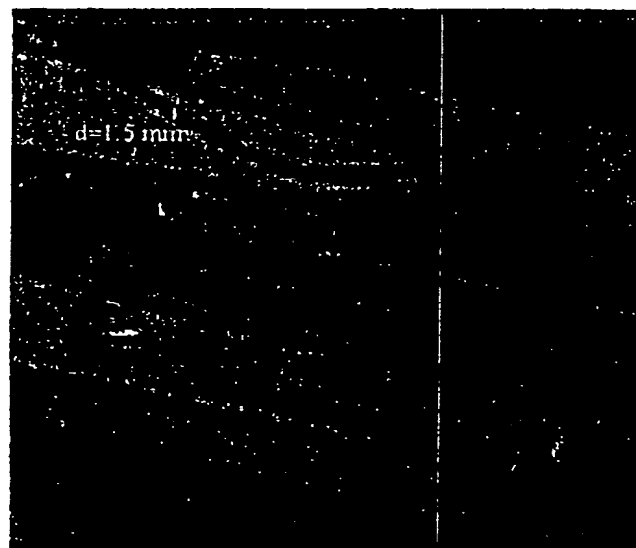
食塩水を含むカテーテル



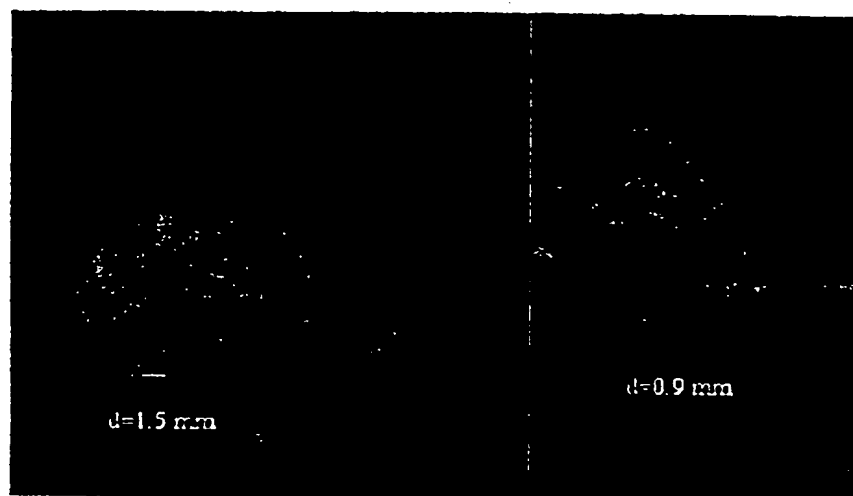
10 mM Gdを含むカテーテル



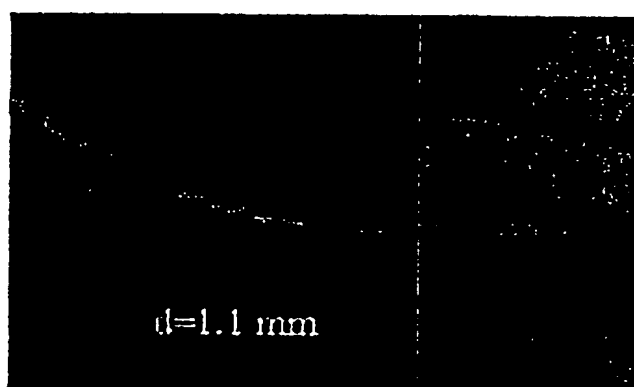
【図2】



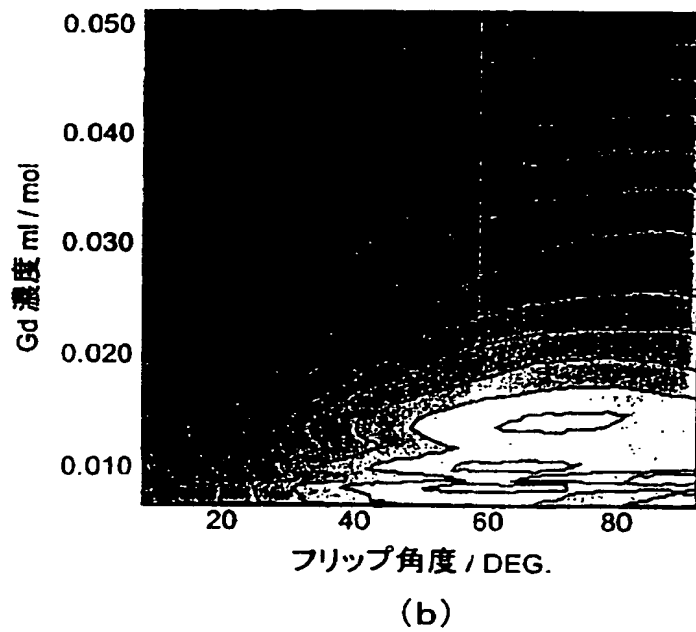
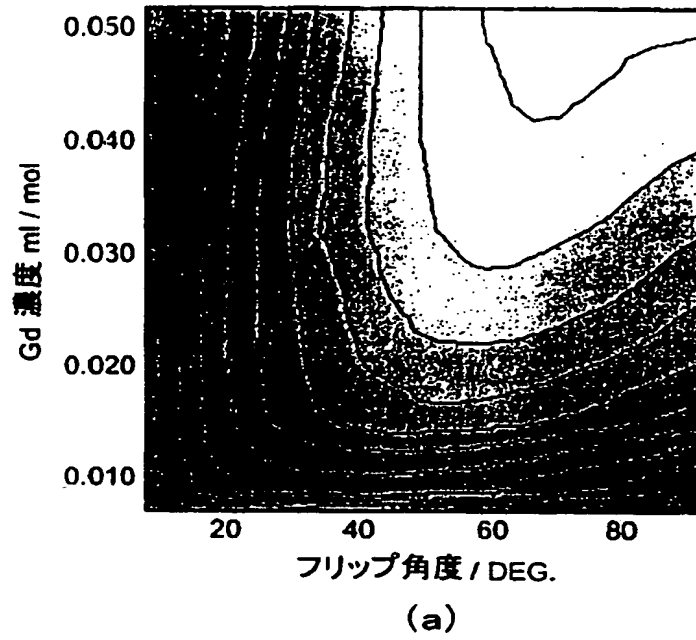
【図3】



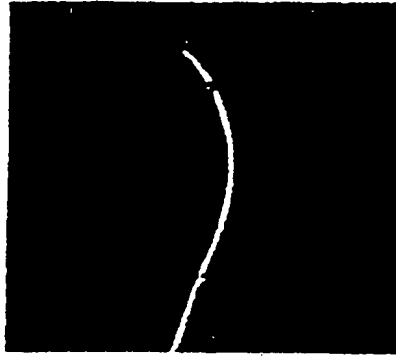
【図4】



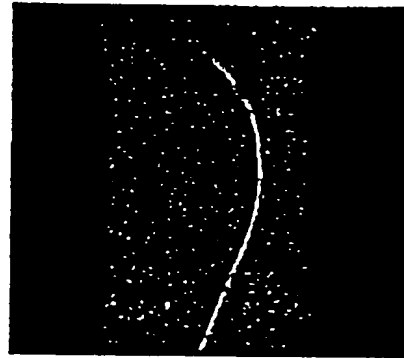
【図5】



【図6】



(a)



(b)

【図7】



(a)



(b)



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 00/01963
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 G01R33/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 G01R		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 609 153 A (CH.L. DUMOULIN, R.D. DARROW) 11 March 1997 (1997-03-11) column 2, line 31 - line 49 column 4, line 1 - line 52 claim 2	1-5, 10-12
X	US 5 479 925 A (CH.L. DUMOULIN, R.D. DARROW) 2 January 1996 (1996-01-02) column 2, line 49 - line 61 column 3, line 60 - column 4, line 35 column 5, line 26 - line 47	1-5, 10-12
A	EP 0 754 954 A (GEC-MARCONI LIMITED) 22 January 1997 (1997-01-22) column 1, line 27 - column 2, line 37	1, 12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 August 2000		22/08/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentstr. 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Volmer, W

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/GB 00/01963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5609153 A	11-03-1997	DE 19626811 A JP 9173317 A	03-04-1997 08-07-1997
US 5479925 A	02-01-1996	DE 19521660 A JP 8168473 A	04-01-1996 02-07-1996
EP 754954 A	22-01-1997	DE 69608181 D US 5735795 A	15-06-2000 07-04-1998

## フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 ナンツ、ダニエル  
スイス国、シーエイチー8006 チューリ  
ヒ、ラエミシュトラーセ 71、ユニバーシ  
ティー・オブ・チューリヒ

(72) 発明者 バイスハオプト、ドミニク  
スイス国、シーエイチー8006 チューリ  
ヒ、ラエミシュトラーセ 71、ユニバーシ  
ティー・オブ・チューリヒ

Fターム(参考) 4C096 AA11 AA20 AB50 AD19 FC14  
FC20